

КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ

Н.Н. Янковская

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Витебский государственный медицинский университет

Цель работы – оценка функционального состояния прямого и обратного транспорта холестерина и обоснование лабораторного алгоритма обследования больных с гиперлипопропротеинемиями при псориазе.

Были обследованы 59 больных псориазом и 60 практически здоровых людей.

Выявлены типичные профили холестеринового и белково-липидного состава основных классов липопротеинов у больных с вторичными гиперлипопропротеинемиями

Частота встречаемости разной степени гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у больных псориазом была следующей: у 52% больных отмечалась гиперхолестеринемия, у 56% больных – гипербетахолестеринемия, у 45% – гипертриглицеридемия различной степени, у 31% больных была гипоальфахолестеринемия.

В основных классах липопротеинов отмечается достоверное увеличение содержания белка, в ЛПВП дополнительно обнаружено снижение содержания липидов, которое связано не только с уменьшением уровня холестерина, но и других классов липидов.

Обнаруженная отрицательная корреляционная связь между величиной индекса атерогенности и уровнем белка в ЛПВП больных псориазом позволяет предположить адаптационный характер повышения уровня белка в ЛПВП в условиях повышения уровня холестерина в атерогенных классах липопротеинов.

Для предсказания развития ГЛП у больных псориазом следует определять

следующий комплекс показателей (указаны в порядке убывания предикторной способности): белки апо-В-содержащих липопротеинов; отношение липиды/белки ЛПВП; триацилглицерины; белки ЛПВП; отношение липиды/белки апо-В-содержащих липопротеинов; липиды апо-В-содержащих липопротеинов; общий холестерин сыворотки крови; холестерин ЛПВП; холестерин ЛПНП.

Для коррекции ГЛП у больных псориазом следует назначать препараты, стимулирующие белоксинтезирующую функцию печени.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронических дерматозов приобретает остроту в связи с увеличением количества больных, особенно среди детей и лиц молодого возраста, более частым регистрированием торпидных форм заболеваний.

Довольно часто генетически обусловленная гиперлипидемия является патогенетическим фактором в развитии псориаза и появлением рецидивов. В происхождении ее важную роль играют нарушения функционального состояния печени, так как длительное течение распространенных и осложненных форм псориаза, сопутствующие болезни печени, назначение цитостатиков, ретиноидов отрицательно влияют на ее детоксическую функцию.

Причина гиперхолестеринемии при псориазе, возможно, также обусловлена генетически, в частности, нарушением контроля синтеза холестерина в печени [4]. Гиперхолестеринемия выявляется рано и часто предшествует клиническим проявлениям. У больных псориазом имеются признаки, свидетельствующие о снижении катаболизма холестерина: количество стероидных гормонов снижено, отмечается недостаточность коры надпочечников [3]. Нарушения липидного обмена при псориазе отмечают многие исследователи, однако нередко эти сведения не интерпретирова-

ны. Выявлено усиление процессов кератинизации, связанных с изменением фракций общих липидов, холестерина липолитических ферментов как поверхности кожи, так и тканевых структур.

Изменения в липидах плазмы и в составе липопротеинов у пациентов с псориазом могут быть причиной для повышенного риска атеросклероза у этих пациентов [10].

Цель работы – оценка функционального состояния прямого и обратного транспорта холестерина и обоснование лабораторного алгоритма обследования больных с гиперлипидопроteinемиями при псориазе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 59 больных псориазом и 60 практически здоровых лиц.

Использовались следующие методы исследования:

1) биохимические – определение содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триацилглицеринов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), получение ЛПВП и апо-В-содержащих липопротеинов, изучение их состава; [1]

2) статистические – описательная статистика, многомерный анализ главных компонент и дискриминантный анализ, анализ эллипсов рассеивания, моделирование с использованием многомерного регрессионного анализа, корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных псориазом достоверно ($p < 0,01$) был увеличен уровень общего холестерина – его среднее значение было равно $5,18$ ммоль/л, стандартное отклонение $1,26$; у здоровых лиц – $(4,46 \pm 0,71)$ ммоль/л соответственно. Это увеличение было связано с накоплением холестерина в атерогенных классах липопротеинов, был достоверно ($p < 0,001$) увеличен уровень

ХС-ЛПНП – его среднее значение и стандартное отклонение были равны $(3,08 \pm 0,95)$ ммоль/л, у здоровых лиц – $(2,40 \pm 0,62)$ ммоль/л. Медиана ХС-ЛПНП у больных псориазом была равна $0,78$ ммоль/л, интерквартильный размах $(0,51-1,12)$ ммоль/л, что достоверно выше ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц – медиана была равна $0,51$ ммоль/л, интерквартильный размах $(0,37-0,63)$ ммоль/л. На фоне атерогенного сдвига отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня холестерина антиатерогенных ЛПВП, его среднее значение у больных псориазом было равно $1,25$ ммоль/л, стандартное отклонение $0,39$; у здоровых лиц – $(1,54 \pm 0,36)$ ммоль/л. В результате такого перераспределения холестерина между основными классами липопротеинов произошло достоверное ($p < 0,001$) возрастание величины индекса атерогенности – у больных псориазом его медиана была равна $3,09$, интерквартильный размах $2,15-4,26$; у здоровых лиц – $1,91$, интерквартильный размах $1,53-2,42$.

У больных псориазом было обнаружено достоверное ($p < 0,001$) увеличение в крови концентрации триацилглицеринов – медиана уровня триацилглицеринов в крови была равна $1,69$ ммоль/л, интерквартильный размах $(1,11-2,43)$ ммоль/л; у здоровых лиц – $1,10$ ммоль/л, интерквартильный размах $(0,80-1,36)$ ммоль/л, что в сочетании с повышенным содержанием холестерина в крови позволяет говорить о наличии смешанной формы гиперлипидемии у больных псориазом.

Были обнаружены изменения состава основных классов липопротеинов – в ЛПВП, ЛПОНП и ЛПНП отмечалось достоверное ($p < 0,001$) увеличение содержания белка, его среднее значение и стандартное отклонение в ЛПВП больных псориазом были равны $(2,65 \pm 0,97)$ г/л; у здоровых лиц – $(1,79 \pm 0,59)$ г/л, среднее значение белка и стандартное отклонение в апо-В-содержащих липопротеинах у больных псориазом было равно $(2,24 \pm 0,54)$ г/л; у здоровых лиц – $(1,61 \pm 0,56)$ г/л. В ЛПВП больных псориазом на фоне увеличенного содержания белка отмечалось достоверное

($p < 0,05$) уменьшение содержания липидов, их среднее значение и стандартное отклонение было равно ($1,07 \pm 0,30$) г/л; у здоровых лиц – ($1,20 \pm 0,25$) г/л, величина соотношения липиды/белок в этом классе липопротеинов у больных псориазом не отличалась от таковой у здоровых лиц. В апо-В-содержащих липопротеинах у больных псориазом и здоровых лиц не было достоверных отличий по содержанию липидов, что привело на фоне повышенного содержания белков в этих липопротеинах к достоверному ($p < 0,01$) снижению величины соотношения липиды/белок, его медиана у больных псориазом была 0,87, интерквартильный размах 0,66-1,07; у здоровых лиц медиана – 1,08, интерквартильный размах 0,88-1,37.

Следует отметить, что у здоровых лиц была обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем общего холестерина и холестерина во всех классах липопротеинов (коэффициент корреляции¹ от 0,581 до 0,906), а у больных псориазом такая положительная корреляция была только между уровнем ОХС и уровнем холестерина в атерогенных классах липопротеинов (от 0,382 до 0,858), т.е. повышение уровня холестерина в апо-В-содержащих липопротеинах не сопровождается повышением уровня ХС-ЛПВП.

Можно предположить, что достоверное снижение содержания липидов в ЛПВП больных псориазом может быть связано с имеющимся снижением уровня ХС-ЛПВП, тем более, что у здоровых лиц была обнаружена сильная корреляционная связь ($r = 0,696$) между содержанием липидов в ЛПВП и уровнем ХС-ЛПВП, что согласуется с данными литературы. Однако у больных псориазом корреляции между уровнем ХС-ЛПВП и содержанием в них липидов не было обнаружено, что позволяет предположить снижение содержания в ЛПВП не только холестерина, но и фосфолипидов. У больных псориазом было установлено наличие отрицательной кор-

реляционной связи ($r = -0,387$) между величиной индекса атерогенности и содержанием белка в ЛПВП, что позволяет предположить, что увеличение уровня белка в ЛПВП у больных псориазом носит адаптационный характер в условиях повышения уровня холестерина в атерогенных классах липопротеинов. Следовательно, коррекция ГЛП у больных псориазом будет эффективна препаратами, стимулирующими синтез белка ЛПВП.

Обнаруженное нами увеличение содержания в крови больных псориазом холестерина, триацилглицеринов по сравнению с обследованными здоровыми лицами не превышало показателей общепринятой "нормы", поэтому на основании Европейской классификации уровня холестерина в крови была изучена частота встречаемости разных степеней гиперхолестеринемии больных псориазом.

Гипохолестеринемия (уровень ОХС меньше 3,64 ммоль/л) одинаково часто встречалась у здоровых лиц и больных псориазом – у 10% и 11% обследованных соответственно. Нормохолестеринемия (уровень ОХС в крови (3,64 – 5,2) ммоль/л) была у 38% больных псориазом и у 74% здоровых лиц, легкая степень гиперхолестеринемии (уровень ОХС (5,21-6,51) ммоль/л) была у 34% больных и у 16% здоровых лиц. Умеренная степень гиперхолестеринемии (уровень ОХС (6,51-7,30) ммоль/л) была у 13% больных, высокая степень (уровень ОХС более 7,30 ммоль/л) была у 4% больных и такие степени гиперхолестеринемии не встречались у здоровых лиц.

У трети больных псориазом (31%) была обнаружена гипоальфахолестеринемия (уровень ХС-ЛПВП менее 1,0 ммоль/л), она определялась у 7% здоровых лиц, нормоальфахолестеринемия (уровень ХС-ЛПВП (1,0-1,9) ммоль/л) была у 57% больных и у 77% здоровых лиц, гиперальфахолестеринемия (уровень ХС-ЛПВП более 1,9 ммоль/л) была у 12% больных лиц и у 16% здоровых лиц.

Гипотриглицеридемия (уровень ТГ менее 0,5 ммоль/л) одинаково редко встречалась у больных псориазом и у здоровых лиц – 2%, нормотриглицеридемия (уровень

¹ Здесь и далее приводится r – коэффициент корреляции Пирсона (уровень значимости $p < 0,01$).

ТГ (0,51-1,80) ммоль/л) была у 53% больных псориазом и у 91% здоровых лиц, легкая степень гипертриглицеридемии (уровень ТГ (1,81-2,25) ммоль/л) была у 15% больных и 7% здоровых лиц и у 30% больных отмечалась умеренная степень гипертриглицеридемии (уровень ТГ (2,26-5,6) ммоль/л).

Гипобетахолестеринемия (уровень ХС-ЛПНП менее 1,9 ммоль/л) была у 14% больных и у 21% здоровых, нормобетахолестеринемия (уровень ХС-ЛПНП (1,91-2,6) ммоль/л) была у 30% больных и у 48% здоровых. Легкая степень гипербетахолестеринемии (уровень ХС-ЛПНП (2,61-3,4) ммоль/л) была у 18% больных и у 21% здоровых, умеренная степень (уровень ХС-ЛПНП (3,41-5,05) ммоль/л) – у 30% больных и 10% здоровых, высокая степень гипербетахолестеринемии (уровень ХС-ЛПНП более 5,05 ммоль/л) была обнаружена только у 8% больных псориазом.

С целью установления показателей липидтранспортной системы, изменения которых наиболее значимы для псориаза, мы провели пошаговый дискриминантный анализ. Для разделения на группу больных псориазом и группу практически здоровых лиц следует использовать следующие показатели: белки ЛПВП, отношение липи-

ды/белки ЛПНП+ЛПОНП (К), ТГ, ХС-ЛПНП (в порядке убывания значимости для классификации).

$$df = 3,74 - 0,87 \times (\text{белки ЛПВП}) + 1,97 \times \text{Log}(K \text{ ЛПНП+ЛПОНП}) - 1,38 \times \text{Log}(\text{ТГ}) - 0,53 \times \text{ХС-ЛПНП}$$

При отрицательном значении дискриминантной функции обследуемый относится к группе больных псориазом.

С целью выявления предикторов развития ГЛП у больных псориазом мы применили логистическую регрессию. Были использованы 11 показателей липидтранспортной системы: ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП, ТГ, белки ЛПВП, липиды ЛПВП, отношение липиды/белки ЛПВП, белки ЛПОНП+ЛПНП, липиды ЛПОНП+ЛПНП, отношение липиды/белки ЛПОНП+ЛПНП.

Ниже перечислены предикторы и константа для модели:

$\chi^2(9)=54,479$ $p<0,001$ – модель значима. Специфичность модели 95%, чувствительность – 87%, процент правильного прогноза – 91%.

Подставляя полученные коэффициенты в модель, получим значения предсказанной вероятности p развития гиперлипотеинемии при псориазе:

показатель	коэффициент
Константа	-6,95
Белки ЛПНП+ЛПОНП >1,93 г/л	2,70
Липиды/белки ЛПВП <0,66	2,59
Триацилглицерины > 1,47 ммоль/л	2,32
Белки ЛПВП >2,22 г/л	1,65
Липиды/белки ЛПНП+ЛПОНП <1,05	1,47
Липиды ЛПНП+ЛПОНП <2,08 г/л	1,16
ОХС >4,82 ммоль/л	0,76
ХС-ЛПВП <1,4 ммоль/л	0,70
ХС-ЛПНП >2,74 ммоль/л	0,11

Белки ЛПНП + ЛПОН П >1,93 г/л	Липиды /белки ЛПВП <0,66	ТГ > 1,47 ммоль /л	Б/ ЛПВП >2,22 г/л	К ЛПНП + ЛПОНП <1,05	Липиды ЛПНП + ЛПОНП <2,08 г/л	ОХС > 4,82 ммоль /л	ХС- ЛПВП <1,4 ммоль /л	ХС- ЛПНП > 2,74 ммоль /л	<i>P</i>
1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,999
1	1	1	1	1	1	1	1		0,998
1	1	1	1	1	1	1			0,997
1	1	1	1	1	1				0,993
1	1	1	1	1					0,978
1	1	1	1						0,910
1	1	1							0,659
1	1								0,160
	1	1	1	1	1	1	1	1	0,979
			1	1	1	1	1	1	0,252
				1	1	1	1	1	0,061
					1	1	1	1	0,015
						1	1	1	0,005
							1	1	0,002

Результаты пошагового дискриминантного анализа и логистической регрессии показывают, что при псориазе в первую очередь имеются изменения белкового состава основных классов липопротеинов, что может приводить к нарушению их рецепторно-опосредованного захвата, а также отмечается нарушение метаболизма триглицерид-богатых липопротеинов.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости разной степени гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у больных псориазом была следующей: у 52% больных отмечалась гиперхолестеринемия, у 56% больных – гипербетахолестеринемия, у 45% – гипертриглицеридемия различной степени, у 31% больных была гипоальфахолестеринемия.

2. В основных классах липопротеинов отмечается достоверное увеличение содержания белка, в ЛПВП дополнительно обнаружено снижение содержания липидов, которое связано не только с уменьшением уровня холестерина, но и других классов липидов.

3. Обнаруженная отрицательная корреляционная связь между величиной

индекса атерогенности и уровнем белка в ЛПВП больных псориазом позволяет предположить адаптационный характер повышения уровня белка в ЛПВП в условиях повышения уровня холестерина в атерогенных классах липопротеинов.

4. Для предсказания развития ГЛП у больных псориазом следует определять следующий комплекс показателей (указаны в порядке убывания предикторной способности): белки апо-В-содержащих липопротеинов; отношение липиды/белки ЛПВП; триацилглицерины; белки ЛПВП; отношение липиды/белки апо-В-содержащих липопротеинов; липиды апо-В-содержащих липопротеинов; общий холестерин сыворотки крови; холестерин ЛПВП; холестерин ЛПНП.

5. Для коррекции ГЛП у больных псориазом следует назначать препараты, стимулирующие белоксинтезирующую функцию печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов М.П., Тофило А.П., Богданова К.И. Метод определения количества и состава пребета и бета

липопротеидов в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1986, Д. 11344.

2. Губский Ю.И., Смалько П.Я. Влияние оливомицина на ферменты микросомального окисления, митохондрий и белоксинтезирующий аппарат печени крыс при острой интоксикации тетрахлорметаном // Вопр. мед. химии. – 1983. – Т.29, № 6. – С. 54–60.

3. Иванова И.П. Нарушения обмена липидов у больных псориазом /Деп. ВНИИМИ МЗ СССР № 9550-85.

4. Игошин Ю.М. Активность некоторых липолитических ферментов в коже у больных псориазом в динамике // Материалы I-й научно-практ. конф. дерматовенерологов Кубани. – Краснодар. – 1972. – С.74-79.

5. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов // РМЖ. – 2001. – Т.9, № 10. – С. 2074–2075.

6. Климов А.Н., Гуревич В.С., Никифорова А.А. и др. Антиоксидантная активность липопротеидов высокой плотности *in vitro* // Бюл. exper. биол. мед. – 1992. – № 7. – С. 40–42.

7. Климов А.Н., Кожемякин Л.А., Плесков В.М., Андреева Л.И. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислении липопротеидов низкой плотности // Бюл. exper. биол. и мед. – 1987. – № 5. – С. 550–552.

8. Климов А.Н., Никифорова А.А., Плесков В.М. и др. Защитное действие липопротеидов высокой плотности, их подфракций и лецитин-холестерин-ацилтрансферазы в перекисной модификации липопротеидов низкой плотности // Биохимия. – 1989. – Т. 54, № 1. – С. 118–124.

9. Коневалова Н.Ю., Ядройцева И.А., Фомченко Г.Н. Типичные профили липидтранспортной системы сыворотки крови при гиперлиппротеинемиях // Вестник ВГМУ – 2003. – Т. 2, № 3. С. 19–22.

10. Коневалова Н.Ю. Гиперхолестеринемия как фактор риска атеросклероза. // Сб. научн. трудов «Вопросы клинической медицины». – Витебск. – 1997. – С. 7-9.

SUMMARY

N.N. Yankovskaya

THE RESEARCH OF THE TRANSPORT OF THE CHOLESTEROL FOR THE PATIENT BY A PSORIASIS

The purpose of operation — estimate of a function state of a direct and return carrier of the cholesterol and substantiation of laboratory algorithm of inspection of the patients by proteinemias at a psoriasis.

59 patients with psoriasis and 60 practically of healthy people were inspected. The typical profiles cholesterol and proteinaceous — lipide composition of main classes lipoprotein for the patients with secondary hyperlipoproteinemia are detected.

The frequency of a different degree of a hypercholesterinemia and hypertryglyceridemia for the patients by a psoriasis was following (next): for 52% of the patients the hypercholesterolemia, for 56% of the patients-hyperbetacholesterolemia, for 45% — hypertryglyceridemia of a various degree was scored, for 31% of the patients was hypoalphacholesterolemia.

In main classes of lipoproteins of the authentic increase of a contents of protein is scored, in HDL lowering a contents of lipids is follow-up revealed which is bound (inter-linked) not only to decrease of a level of a cholesterol, but also other classes of lipids.

The detected negative correlation link between the value of an index of atherosclerosis and level of protein in HDL the patients by a psoriasis are detected.

The correction of GLP must include the medicine, that would be stimulation of the synthesis of the protein by the link.
